

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1939-1940 — N° 75

**A propos de nouvelles observations
sur l'emploi
de la lutéïne de synthèse
en thérapeutique obstétricale**

THÈSE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ DE MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON
ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 14 DÉCEMBRE 1939

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

PAR

MAXIME DUSSERRE-TELMON

né le 5 juin 1914

à GRENOBLE (Isère)



PAQUET Imprimeur
10, RUE JARENTE - LYON
1939

**A propos de nouvelles observations
sur l'emploi
de la lutéïne de synthèse
en thérapeutique obstétricale**

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année Scolaire 1939-1940 — N° 75

**A propos de nouvelles observations
sur l'emploi
de la lutéine de synthèse
en thérapeutique obstétricale**

THESE

PRÉSENTÉE

à la FACULTÉ DE MÉDECINE et de PHARMACIE de LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 14 DÉCEMBRE 1939

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

PAR

MAXIME DUSSERRE-TELMON

né le 5 juin 1914

à GRENOBLE (Isère)



PAQUET Imprimeur
10, RUE JARENTE - LYON

1939

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire	M. L. HUGOUNENQ
Doyen	M. J. LEPINE.
Assesseur	M. A. MOREL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. LANNOIS, HUGOUNENQ, PIC, CONDAMIN, PAVIOT,
NICOLAS, VILLARD, NOVE-JOSSERAND, TIXIER, COLLET, GAYET, CLUZET

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. FROMENT.
Cliniques chirurgicales	SAVY.
Clinique obstétricale et Accouchements.....	PATEL.
Clinique ophtalmologique	BERARD.
Cliniques dermatologique et syphiligraphique.....	VORON.
Clinique neurologique et psychiatrique.....	BONNET.
Clinique médicale infantile.....	FAVRE.
Clinique gynécologique	LEPINE (J.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURIQUAND.
Clinique urologique	COTTE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	REBATTU.
Clinique et prophylaxie de la tuberculose.....	CIBERT.
Clinique des maladies infectieuses.....	TAVERNIER.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....	COURMONT.
Chimie biologique et médicale.....	J. CHALIER.
Chimie organique et Toxicologie.....	PONTHUS.
Matière médicale et Botanique.....	FLORENCE
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	MOREL
Anatomie	MANCEAU.
Histologie	GUIART.
Physiologie	LATARJET.
Pathologie interne	POLICARD.
Pathologie générale et thérapeutique.....	HERMANN.
Anatomie pathologique	CORDIER.
Chirurgie opératoire	CADE.
Médecine expérimentale et comparée et Bactériologie.....	J. F. MARTIN.
Médecine légale	SANTY.
Hygiène	ARLOING (F.).
Pharmacie et Pharmacologie.....	MAZEL.
Hydrologie thérapeutique et Climatologie.....	ROCHAIX.
	LEULIER.
	PIERY.

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours d'Anatomie médico-chirurgicale.....	MM. THEVENOT (Léon)
Chargé d'un cours d'embryologie	NOEL.

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
GABRIELLE	P. RAVAUULT	CLAVEL	ROMAN.
CHAMBON	PIGEAUD	FEYRAT	JOURDAN.
REVOL	CROIZAT	BANSSILLON.	MOUNIER-KHUN.
ENSELME	DELORE	MALLET-GUY.	BROUSSY.
SEDALLIAN	JOSSERAND	PEYCELON.	PIFFAULT.
CREYSSEL	MORIN	R. FROMENT.	
DE ROUGEMONT	BERTRAND	P. E.-MARTIN.	



EXAMINATEURS DE LA THESE

M. VORON, Président.
MM. EPARVIER, MORENAS.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MES PARENTS

A MA FEMME

A MA SOEUR

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A MES CAMARADES DE L'INTERNAT
ET DE L'EXTERNAT DES HOPITAUX DE GRENOBLE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A Monsieur le Professeur VORON
Professeur de Clinique Obstétricale à la Faculté
Chevalier de la Légion d'Honneur

Nous avons eu le plaisir de faire notre stage d'obstétrique dans son service.

Il nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre Jury de Thèse.

Qu'il veuille bien accepter l'expression de notre respectueuse gratitude.

A MESSIEURS LES MEMBRES
DE NOTRE JURY DE THESE

Hommage respectueux

A Monsieur le Docteur ROBERT CONTAMIN
Professeur à l'Ecole de Médecine de Grenoble

Il nous a indiqué le sujet de cette
thèse et communiqué ses observations.

Nous sommes heureux de lui témoi-
gner ici notre vive et sincère reconnais-
sance.

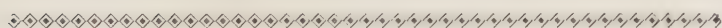
A Monsieur le Docteur MAGNIN
Chef de Clinique Obstétricale

Il nous a constamment guidé dans
notre travail. Nous l'en remercions bien
vivement et le prions de croire à nos
sentiments reconnaissants.

A MES PROFESSEURS
A L'ECOLE DE MEDECINE DE GRENOBLE

A MES MAITRES
DANS LES HOPITAUX DE GRENOBLE

A propos de nouvelles observations sur l'emploi de la lutéïne de synthèse en thérapeutique obstétricale



Introduction

L'existence du corps jaune est connue depuis longtemps, puisque c'est en 1573 que VOLCHERIUS le signale pour la première fois.

Mais son rôle reste inconnu et ce ne sont à son sujet que des hypothèses, lorsqu'en 1909, les expériences d'ANCEL et BOUIN venant après celles de FRANKEL, révèlent que le corps jaune, glande endocrine, exerce une action spécifique sur la muqueuse utérine dans la préparation à la nidation de l'œuf.

Ce n'est qu'en 1929, qu'ALLEN et CORNER parviennent à préparer des extraits de corps jaune dont ils étudient les effets pharmacodynamiques.

Quant à l'isolement du principe actif, l'hormone du corps jaune, il résulte de toute une série de travaux menés simultanément en Allemagne, en Suisse et en Amérique, et dont les dates se situent entre 1930 et 1935.

Cette hormone, appelée progestérone ou lutéïne suivant les auteurs, n'a par conséquent pas encore pu être bien étudiée dans ses applications thérapeutiques. Les auteurs

allemands ont à ce sujet une avance notable et leurs études portent sur de nombreuses observations.

En France, la lutéïnothérapie est d'application récente et par suite ses indications n'ont pas encore pu être bien précisées.

Nous nous proposons simplement dans cet ouvrage de publier quelques nouvelles observations de lutéïnothérapie, où la conduite du traitement et les résultats obtenus ont pu être rigoureusement contrôlés.

Nous avons limité notre étude aux applications obstétricales de la lutéïne. Le corps jaune prend toute sa signification pendant la grossesse, aussi négligeant les applications gynécologiques, nous a-t-il paru particulièrement intéressant d'étudier les résultats obtenus par cette thérapeutique dans certains troubles de la grossesse.

On peut émettre l'hypothèse qu'une insuffisance du corps jaune est l'origine d'un certain nombre de troubles de la grossesse. Des observations expérimentales font penser à une insuffisance de lutéïne. Des observations thérapeutiques seraient de nouvelles preuves en faveur de cette conception.

Les troubles de la grossesse que nous aurons en vue sont :

- l'avortement : avortement habituel et menace d'avortement ;
- la stérilité féminine primitive ;
- les toxicoses gravidiques : pré-éclampsie et vomissements graves.

Auparavant nous rappellerons les connaissances actuelles sur l'histologie, la physiologie et la pathologie du corps jaune, ainsi que l'identification et le dosage de l'hormone.

Nous avons pour cela fait de larges emprunts à l'ouvrage de MM. H. SIMONNET et M. ROBEY, *Le Corps jaune* (Masson et Cie, éditeurs, 1939).

CHAPITRE PREMIER

Etude du corps jaune

I. ETUDE HISTOLOGIQUE DU CORPS JAUNE

Lorsque le follicule de Graaf arrivé à maturité se rompt laissant échapper un ovule, il ne disparaît pas, mais au contraire, une série de transformations durant plusieurs jours, l'amènent à constituer une glande spéciale, le corps jaune.

Le follicule rompu prend un aspect plissé, se rétracte sur ses cellules folliculeuses et un liquide séreux, reste du *liquor folliculi*.

Les cellules folliculeuses vont augmenter de volume arrivant à décupler, se chargent d'enclaves et sécrètent un liquide séreux, ce qui amène le déplissement du follicule revenu sur lui-même.

Les cellules de la thèque interne du follicule de Graaf vont à ce moment augmenter également de volume, se multiplier et pénétrer dans le follicule.

C'est ce mélange des cellules folliculeuses restantes et des cellules de la thèque interne qui donnera les cellules du corps jaune.

A la fin de la période de formation, quelle que soit leur origine, la structure des cellules est identique en tous les points du corps jaune.

Le corps jaune menstruel

A son plein développement, le corps jaune apparaît comme un nodule sphérique de 2 cm. de diamètre et blanc jaunâtre. Ses bords, plissés, renferment en leur centre une masse liquide, plus ou moins hémorragique.

L'enveloppe est constituée par un massif parenchymateux, présentant des cordons cellulaires, enveloppés de capillaires sanguins, du type sinusoïde, qu'accompagne un peu de tissu conjonctif.

Ces capillaires sanguins opposent le corps jaune au follicule qui n'en contient jamais.

Les cellules lutéiniques ont les caractères histologiques d'une sécrétion endocrine active : noyau central, mitochondries et enclaves abondantes.

C'est en sept jours que ce corps jaune s'est constitué. Son sort sera le suivant :

— Si douze jours après l'ovulation, l'ovule n'a pas été fécondé, une période menstruelle arrive et le corps jaune va régresser jusqu'à l'état de nodule cicatriciel.

— Si l'ovule est fécondé, la menstruation ne se produit pas et le corps jaune va évoluer pour donner le corps jaune de gravidité qui nous intéresse plus spécialement

Le corps jaune de gravidité

Le corps jaune va se modifier, ce qui révèle l'intensité nouvelle de son rôle :

— il devient plus volumineux et de couleur orange ;

— ses cellules deviennent plus grosses, plus irrégulières : les capillaires plus épais, le tissu conjonctif plus abondant ;

— enfin, si l'apparition de sels de calcium et les modifications des graisses du corps jaune sont encore discutées, il est une chose certaine :

la présence de colloïdes dans le corps jaune, colloïdes apparaissant sous forme de globules colorés par l'hématéine-éosine. C'est là un caractère absolument propre à l'état de gestation.

II. — BIOCHIMIE DU TISSU LUTEINIQUE

L'étude qualitative des constituants du corps jaune n'offre pas de difficultés techniques. L'étude quantitative est au contraire délicate du fait que le corps jaune n'est qu'une forme transitoire sujette à des variations rapides.

Nous rappellerons rapidement les constituants du corps jaune pour étudier avec plus de détails son hormone.

1) *Lipides*. — Leur étude serait particulièrement intéressante du fait des relations qui existent entre l'hormone lutéinique et le cholestérol, mais les résultats obtenus jusqu'à présent sont si discordants qu'ils ne permettent aucune conclusion.

2) *Pigments*. — Ils sont constitués dans l'espèce humaine par de la xanthophylle et des carotènes.

3) *Vitamines*. — Plusieurs sortes de vitamines :

— Vitamines du groupe B ;

— provitamine A sous forme de carotène β ;

— Surtout, vitamine C (acide ascorbique) très abondante. Il existerait un parallélisme entre l'activité du tissu lutéinique et sa teneur en acide ascorbique. Le corps jaune produirait cette vitamine par synthèse ; quant à son rôle il reste obscur.

4) *Hormones*. — Le corps jaune contient de la folliculine, de l'hormone mâle et un principe hypoglycémiant. Mais le principe hormonal fondamental est constitué par la progestérone.

5) *La Progestérone*.

Elle a les propriétés d'une dicétone tétracyclique à une liaison éthylénique et répond à la formule $C^{21}H^{30}O^2$.

C'est en 1930 que MARRIAN et BUTENANDT parviennent à extraire des urines de femme gravide une substance inactive le *prégnandiol*.

A partir du prégnandiol BUTENANDT passe au progestérone, la première substance étant la forme d'excrétion de l'hormone lutéinique.

L'extraction peut se faire à partir du corps jaune de truie : 30 à 40 milligr. de progestérone par 25 à 35 grammes de tissu lutéinique. Le placenta et l'urine de femme ou d'animaux gravides ne renferment que de trop

faibles quantités d'hormone pour servir de matériel d'extraction.

La synthèse se fait à partir d'une substance végétale, le *stigmastérol* extraite de la fève de Calabar ou du soja.

Il existe d'ailleurs deux formes isomères : progestérone α et progestérone β .

III. — PHYSIOLOGIE DU CORPS JAUNE

Nous n'aurons en vue dans cette étude que les actions du corps jaune au niveau de l'appareil génital femelle, et plus spécialement ce qui intéresse la fonction de gestation.

1) Effets de l'exérèse du corps jaune après nidation de l'œuf

Cette exérèse entraîne d'une manière générale l'interruption de la grossesse, mais l'âge de la grossesse jusqu'auquel cet effet se produit est variable suivant l'espèce animale.

Chez les animaux, pour une même espèce, les résultats sont variables suivant les expérimentateurs. Il faut d'ailleurs faire la part du shock opératoire pouvant à lui seul entraîner l'avortement.

C'est ainsi que chez la lapine la gestation peut être interrompue jusqu'à son terme par l'exérèse du corps jaune. Chez le cobaye cette exérèse est inefficace dans la seconde moitié de la grossesse.

Chez la femme, quelques observations d'ovariectomie bilatérale semblent prouver que cette castration n'entraîne pas sûrement l'avortement quand elle est prati-

quée à partir du stade auquel la grossesse est reconnaissable cliniquement.

2) Effets des injections d'extraits et d'hormone

A. EFFETS SUR LES VOIES GENITALES

Nous n'envisagerons ici que les effets intéressant la nidation.

1. *Inhibition de l'ovulation*

Chez le rat, 1,5 milligramme de progestérone inhibe l'œstrus qui peut chez cet animal être considéré comme le reflet de l'activité ovarienne.

Le cycle se rétablit si on cesse le traitement.

2. *Production de la phase sécrétoire de l'endomètre*

ALLEN et CORNER (1929) montrent que les injections d'extraits chez la lapine produit au niveau de la muqueuse utérine toutes les transformations histologiques qui caractérisent l'état progestationnel (dentelle endométriale).

Certains auteurs ont pensé que la lutéïne et la folliculine agissaient de concert. Des expériences récentes ont montré que la lutéïne, à doses suffisantes, produisait à elle seule des transformations de la muqueuse utérine, comme peut le faire également la folliculine seule. L'injection à fortes doses de lutéïne chez la lapine gravis détermine la formation d'un déciduome aux dépens de la muqueuse utérine.

3. *Inhibition de la contractibilité du muscle utérin*

ALLEN et REYNOLDS font cesser les contractions utérines chez des lapines castrées, grâce à des injections de progestérone.

Chez la femme, des études *in vivo* montrent que des injections de progestérone inhibent la contractilité utérine spontanée (KROHN, LAEKNER et SOSKIN).

B. EFFETS PENDANT LA GESTATION

1. *Suivie de l'œuf fécondé*

ANCEL, WINTENBERGER et CORNER ont montré la possibilité de maintenir la gestation chez une lapine ovariectomisée quelques heures après l'accouplement à condition d'administrer de la lutéine en quantité suffisante avant le 8^e jour qui suit le coït, c'est-à-dire avant que la nidation ait eu lieu. La lutéine paraît ainsi assurer la nutrition de l'œuf pendant sa migration à travers la trompe.

2. *Influence sur la gestation*

a) *Maintien de la grossesse chez l'animal castré.* — ALLEN et CORNER en expérimentant sur des lapines castrées vingt jours après l'insémination, ont pu conduire la gestation jusqu'à terme par des injections de progestérone. L'arrêt des injections provoquait l'avortement.

b) *Prolongation de la gestation.* — KAHN réussit à prolonger la gestation d'une lapine du 30^e au 35^e jour : les

foetus expulsés étaient morts mais de taille supérieure à la normale.

3) Relations du corps jaune avec l'appareil génital femelle et les autres glandes endocrines

A. APPAREIL GENITAL FEMELLE

1. Corps jaune et appareil folliculaire

a) ACTIONS INTERGLANDULAIRES. — Alors que le corps jaune a tendance à bloquer l'ovulation, la folliculine paraît avoir une action opposée : stimule les follicules jeunes, réactive l'ovaire sénile. D'autre part la folliculine stimulerait la transformation de l'ovaire en tissu lutéinique, mais cette action est encore discutée.

b) ACTIONS PHARMACODYNAMIQUES DUES A L'INTERVENTION SIMULTANEE DE DEUX HORMONES. — De nombreuses expériences ont montré qu'il existe un antagonisme entre la lutéine et la folliculine au niveau de tout le tractus génital femelle. Mais d'autre part il est prouvé que l'action de la lutéine au niveau de l'utérus ne peut s'exercer qu'à condition que l'utérus ait préalablement subi l'action de la folliculine.

En somme il existe à la fois un antagonisme et une synergie entre les deux hormones.

2. Corps jaune et utérus

D'une manière générale l'hystérectomie chez les animaux prolongerait l'activité du corps jaune existant. D'au.

tre part l'injection d'extraits utérins déclanche la lutéinisation chez une lapine non gravide.

B. LES AUTRES GLANDES ENDOCRINES

1. *L'Hypophyse*

Elle doit être considérée en premier lieu.

Si une action du corps jaune sur l'hypophyse n'est pas encore démontrée, au contraire l'hypophyse intervient indiscutablement vis-à-vis du corps jaune.

a) *injection d'extrait antéhypophysaire gonodotrope*

1° Elle déclanche la formation du corps jaune.

Pour certains auteurs c'est la même hormone hypophysaire qui détermine :

à faibles doses la folliculinisation ;

à fortes doses la lutéinisation.

ASCHEIM et ZONDEK pensent qu'il existe deux principes hypophysaires :

prolan ou gonadostimuline A : effet de maturation folliculaire ;

prolon ou gonadostimuline B : effet de lutéinisation.

Enfin, BRINDEAU et HINGLAIS admettent trois éléments :

hormone de maturation folliculaire ;

hormone de pré-lutéinisation, sans action sur le follicule mais indispensable pour que la troisième hormone, hormone de lutéinisation puisse agir sur le follicule ainsi sensibilisé.

2° Par ailleurs on s'est demandé si l'injection d'hormone hypophysaire prolongeait la vie du corps jaune. Les

expériences à ce sujet n'ont pas été confirmatives.

3^e Les injections répétées d'extrait antéhypophysaire à une lapine déterminent l'apparition dans le sérum de substances protectrices, car l'injection de ce sérum empêche la lutéinisation chez une souris femelle infantile.

4^e Enfin l'hypophysectomie, qui supprime toute activité ovarienne n'empêche pas toutefois la formation du corps jaune chez la lapine, à condition qu'elle soit pratiquée après la copulation qui déclenchera l'ovulation. Mais ce corps après une formation normale ne tarde pas à dégénérer.

En outre, des expériences ont montré que l'hypophysectomie diminue chez le lapin l'efficacité de la progestérone.

2. *Les surrénales*

De même origine embryonnaire wolfienne elles ont des relations fonctionnelles intéressantes avec le corps jaune.

Des expériences sur les rates prouvent que les surrénales sont indispensables pour que la lutéinisation des ovaires se produise.

Par ailleurs, des extraits de surrénale peuvent déterminer le développement progestationnel de l'utérus :

L'extrait équivalent à 200 milligr. de surrénale fraîche de cheval exerce la même action que 4 milligr. de progestérone (CALLOW et PARKES).

3^e La thyroïde, les parathyroïdes, le pancréas et l'épiphyse ne paraissent pas avoir d'action sur le corps jaune.

4) Rôle physiologique du corps jaune gravidique

De tout ce qui précède il résulte que le corps jaune prend toute sa signification pendant la gestation.

La lutéine, hormone de gestation, a pour rôle essentiel le maintien des conditions utérines nécessaires à la gestation :

— action morphogène sur l'endomètre qu'elle prépare à la nidation ;

— action inhibitrice vis-à-vis de l'effet excito-moteur ou sensibilisateur des principes œstrogènes sur le muscle utérin lorsque la nidation a eu lieu.

Quant à la durée de cette action physiologique pendant la grossesse, des recherches très nombreuses n'ont pas encore permis de la préciser.

CHAPITRE II

IDENTIFICATION ET DOSAGE DE LA LUTEINE

Il faut savoir doser la lutéine pour apprécier :

- La richesse de la lutéine de divers tissus ;
- L'activité des préparations utilisées en thérapeutique.

1) Techniques de dosage

A. METHODES BIOLOGIQUES

Il faut dans un premier temps extraire l'hormone, l'isoler des corps œstrogènes qui peuvent être cause d'erreurs, enfin la concentrer.

Le procédé d'ALLEN modifié, extrait la lutéine du sang.

Les méthodes de dosage se proposent d'observer les effets pharmacodynamiques d'extrait sur les animaux : le sujet utilisé est généralement la lapine.

1° Production de la dentelle utérine

On utilise une lapine qui doit se trouver sous l'influence de la folliculine mais soustraite à l'influence lutéinique.

Pour cela on prendre :

— soit une lapine ovariectomisée après accouplement (ALLEN et CORNER) ;

— soit une lapine impubère ou ovariectomisée à laquelle on injecte une quantité convenable de folliculine.

Le principe du dosage consiste à déterminer la plus petite quantité de lutéine qui chez une lapine préparée provoque un certain degré de réaction endométriale.

L'animal est sacrifié le 12^e jour et on apprécie le degré de développement de la dentelle utérine.

Les unités ainsi obtenues sont évidemment peu précises. Ce sont :

— Unité CORNER et ALLEN : la plus petite quantité d'hormone qui, divisée en 5 doses égales, produit chez la lapine adulte accouplée puis ovariectomisée le 6^e jour, un état de l'utérus comparable à celui qui est observé le 8^e jour de la gestation normale ;

— Unité CLAUBERG : elle est définie sur la lapine impubère de 600 gr. ayant reçu 10 γ de folliculine en 10 jours, puis l'extrait à étudier en 5 jours.

— Unité PENAU et SIMONNET : elle est définie sur la lapine impubère ayant reçu en 5 jours 20 γ de folliculine, puis après 2 jours de repos, l'extrait à doser réparti sur 5 jours.

Toutes ces unités sont d'ailleurs très voisines les unes des autres.

2^o Nous ne ferons que citer d'autres méthodes biologiques :

— Obtention de la nidation après le coït chez la lapine castrée.

- Action inhibitrice sur l'œstrus vaginal.
- Action mucifiante ;
- Acceptation du mâle par la femelle ovariectomisée.
- Action trophique de la lutéine sur le développement de l'œuf de lapine.

La II^e conférence de la Standardisation des hormones sexuelles (Londres, juillet 1937) a décidé le choix d'une unité. Pour cela elle a choisi un produit étalon et elle a décidé que :

l'unité internationale est l'activité progestative spécifique exercée par 1 milligramme de la préparation étalon internationale.

B. Dosage chimique

Le principe est de doser le prégnandiol des urines et d'apprécier ainsi indirectement la sécrétion de progestérone.

2) Résultats

- Le corps jaune est pauvre en lutéine : 40 gr. de corps jaune humain ne donne pas de réponse physiologique.
- Le placenta en contient peu.
- La surrénale contient en quantité appréciable des produits ayant les propriétés de la progestérone.
- Le sang de femme enceinte en contient une quantité non dosable : il faut 8 litres de sang de truie pour trouver 1 unité.

— Enfin, l'urine, sous forme de pregnandiol, contient pendant la grossesse : 1 unité pour 20 litres.

En dehors de la grossesse, le prégnandiol est dosable seulement pendant la deuxième partie du cycle menstruel. La quantité totale éliminée varie de 3 à 55 milligr.

CHAPITRE III

PATHOLOGIE DU CORPS JAUNE GRAVIDIQUE

Nous envisagerons successivement :

— le syndrome d'hyperlutéocrinie ;

— le syndrome d'hypolutéocrinie,

ce dernier étant le plus intéressant quant aux applications thérapeutiques éventuelles de la lutéïne.

1) Syndrome d'hyperlutéocrinie

1. *Les kystes lutéïniques*

a) Au cours de la grossesse normale, ils sont fréquemment observés. Si le plus souvent ils passent inaperçus, parfois ils ont pu en imposer pour une grossesse extra-utérine, une lésion salpingienne ou persister jusqu'au terme sous forme de tumeur.

b) Ils accompagnent enfin souvent les dégénérescences placentaires (môle hydatiforme et chorio-épithéliome)

Dans tous les cas, ces kystes sont caractérisés par la variabilité de leur volume lors d'examens successifs. On ignore encore leur signification exacte.

2. Grossesse prolongée

La grossesse prolongée expérimentale chez la lapine a fait penser que les cas observés chez des femmes de grossesse prolongée avec mort *in utero*, d'un fœtus plus gros que la normale, pouvaient être attribués à une activité anormale du corps jaune.

3. Tétanie

Les crises de tétanie au cours de la grossesse ont été attribuées à une insuffisance parathyroïdienne latente rendue patente par l'élévation du taux des hormones ovariennes. Mais il n'est pas prouvé de façon absolue que la lutéine soit en cause.

2) Syndrome d'hypolutéocrinie

Les manifestations de l'insuffisance lutéinique au cours de la grossesse sont en réalité mal connues.

L'insuffisance du corps jaune n'a pas encore pu être mise en évidence de manière rigoureuse dans les affections que nous allons envisager. Mais ce que nous savons du rôle du corps jaune : le maintien des conditions utérines favorables à la gestation ; doit faire émettre l'hypothèse d'une insuffisance du corps jaune lorsqu'il survient des troubles de la gestation.

On peut essayer d'apporter des preuves expérimentales : elles consistent à étudier les effets des injections de lutéine dans ces troubles. Le but de notre étude est préci-

sément d'exposer quelques nouvelles observations en faveur de cette conception.

Nous étudierons successivement :

- l'avortement habituel ;
- la stérilité féminine ;
- les toxicoses de la grossesse.

1) L'AVORTEMENT HABITUEL

Il s'agit d'avortements ne relevant pas des causes habituelles. Dans ces cas on a émis l'hypothèse d'une origine endocrinienne. L'idée d'une insuffisance du corps jaune devait logiquement s'imposer.

Une telle pathogénie est vraisemblable mais il est difficile d'en indiquer approximativement la fréquence. Certainement des causes d'avortement échappent à l'examen clinique et il serait exagéré de considérer ces avortements comme étant tous d'ordre endocrinien.

Cependant, nombreux sont les cas d'avortements se reproduisant à répétition chez le même sujet et dont on continue à ignorer la cause. Certains auteurs ont parlé de « fragilité de l'œuf », d'autres considèrent que ce sont les conditions de nidation qui sont défectueuses. Quoi qu'il en soit il existe une anomalie dont la cause échappe. L'explication la plus naturelle est l'existence d'une hyperfolliculinémie que nous savons être défavorable à la nidation. Cette hyperfolliculinémie serait la conséquence d'un déséquilibre entre les principes œstrogènes et les principes anti-œstrogènes.

Cette hyperfolliculinémie, conséquence de l'insuffisance du corps jaune peut être démontrée : des dosages chez des femmes ayant avorté l'ont mis en évidence. D'ailleurs l'injection de doses importantes de folliculine a pu faire avorter l'animal gravide et même dans certains cas des femmes au début de leur grossesse.

On a distingué deux formes cliniques d'avortement habituel (RUNGE) :

— l'avortement précoce qui doit être rattaché à une hypoplasie de l'utérus pouvant relever elle-même d'une insuffisance du corps jaune ;

— l'avortement tardif, où l'examen gynécologique ne montre aucune lésion du tractus génital, mais une hyperexcitabilité végétative de l'utérus. Cet avortement a lieu du 2^e au 5^e mois de la gestation au moment où l'hormone du corps jaune a son action maximum et va la céder au placenta. LYMAN, MASON et DENVER expliquent l'avortement habituel par un arrêt précoce de la sécrétion du corps jaune ou un retard dans la sécrétion du placenta.

En somme il s'agirait dans les avortements habituels, soit d'une formation insuffisante de la déciduale destinée à assurer la nidation de l'œuf, soit du défaut d'inhibition de la sensibilité du myomètre à l'hormone post-hypophysaire.

2) LA STÉRILITÉ FÉMININE

Lorsque les causes de stérilité chez une femme ne peuvent pas être mises en évidence on est amené également à envisager une origine endocrinienne.

Comme pour l'avortement il peut s'agir :

soit d'un développement insuffisant de la déciduale ;

soit d'un muscle utérin trop excitable gênant la nidation.

Cette stérilité endocrinienne serait très fréquente : un tiers des stérilités féminines pour NOVAK. Si la stérilité peut relever d'une insuffisance du corps jaune, il faut signaler qu'il a été prouvé expérimentalement que l'excès de lutéine pouvait également produire la stérilité par blocage de l'ovulation.

3) INTOXICATIONS DE LA GROSSESSE

Dans les manifestations de l'intoxication de la grossesse :

vomissements graves ;

éclampsie,

on a envisagé également une insuffisance du corps jaune.

En réalité on ne sait encore rien de précis à ce sujet. Des dosages de la folliculine dans des cas d'intoxication de la grossesse indiquent généralement une hyperfolliculinémie. Celle-ci est peut-être l'expression d'un déséquilibre entre les corps œstrogènes et les corps anti-œstrogènes. Un des meilleurs arguments en faveur de cette hypothèse est l'amélioration souvent observée à la suite du traitement de ces intoxications par des extraits de corps jaune.

CHAPITRE IV

LA THERAPEUTIQUE PAR LA LUTEINE EN OBSTETRIQUE

I. — Les préparations utilisées

Les produits dont nous avons étudié les effets sont constitués par de la lutéïne de synthèse en solution huileuse. La lutéïne étant détruite par la chaleur, les acides et les bases, elle ne peut pas être administrée par voie digestive ; elle doit être injectée par voie sous-cutanée profonde.

Les doses de lutéïne sont indiquées en poids, l'unité internationale étant représentée par 1 milligr. de lutéïne extractive cristallisée.

II. — Progestérone et folliculine

Nous avons vu au cours des études précédentes qu'il existe une relation étroite entre ces deux hormones.

Dans l'institution d'une thérapeutique par la lutéïne, à côté des cas où le traitement par la lutéïne est indiqué seul, il en est d'autres où la notion d'une insuffisance

ovarienne globale doit faire envisager l'adjonction d'un traitement par la folliculine.

III. — Indications

A. LA LUTEÏNE DANS L'AVORTEMENT

1° *Avortement habituel*

C'est la première indication. Il s'agit de femmes ayant à plusieurs reprises avorté sans qu'il ait été possible de trouver une cause locale, telle que tumeur, rétroflexion, ou générale (syphilis).

Le début doit être précoce : plusieurs semaines à un mois avant la date habituelle de l'avortement. Pour certains auteurs (FELS) il doit débiter dès le retard de règles.

Les doses restent moyennes (par exemple 2 milligr. tous les deux jours) jusqu'à ce que la date de l'avortement éventuel soit passée. Le traitement est ensuite poursuivi, mais les injections espacées (2 milligr. tous les 5 jours) et cela jusqu'au voisinage du terme. A la moindre alerte reprendre des doses plus fortes.

Voici, à titre d'indication, la posologie et les résultats publiés par des médecins allemands dont les observations ont porté sur de nombreux cas.

SIGMUND rapporte l'observation d'une femme ayant eu 6 fausses couches. Pendant les quatre premiers mois de la grossesse, 3 injections par semaine de 2 milligr. de progestérone. Cette grossesse est arrivée à terme. Mais sept mois après, une nouvelle grossesse non traitée abou-

tit à une fausse couche de trois mois. Enfin une nouvelle grossesse étant survenue, nouveau traitement et évolution normale.

KROHN, FALLS et LACKNER, traitent en 1935, 19 femmes pour avortement habituel ou menaçant avec 14 succès.

KANE dans 40 cas où la progestérone est utilisée pour avortement habituel conduit son traitement ainsi :

10 injections de 2 milligr. de progestérone (une tous les deux jours) puis repos d'une semaine. Il recommence ainsi tous les mois jusqu'à la fin du 4^e mois de la gestation. A ce traitement il associe chaque mois :

— pendant deux semaines : 0 gr. 05 d'extrait thyroïdien 3 fois par jour ;

— pendant les deux autres semaines : 4 gr. d'iodure de sodium.

Sur les 36 enfants vivants, il a observé fréquemment des malformations congénitales, dues à un dysfonctionnement hormonal qui est la cause de l'avortement habituel.

RUNGE estime que le traitement doit être utilisé pendant une longue période et ne doit pas exclure les autres modes de traitement (traitement anti-syphilitique en particulier).

EVELBAUER injecte 2 milligr. pendant 3 jours avant la date d'un avortement habituel, puis continue par 2 injections par semaine en décroissant jusqu'à 0 gr. 005.

Nous ne possédons pas dans la littérature médicale française beaucoup d'observations où la lutéïne ait pu être instituée de manière préventive. Les cas très nets d'avortements habituels sont peu nombreux et la thérapeutique lutéinique d'application récente en France.

LAFFONT et SCHEBAT citent le cas d'une femme ayant eu 3 avortements et un enfant décédé à la naissance. Le traitement spécifique avait été essayé sans succès. Lors d'une cinquième grossesse on tenta d'associer au traitement spécifique une thérapeutique hormonale :

Au 3^e mois, 3 injections par semaine de corps jaune.

Du 4^e au 7^e mois, injections quotidiennes.

En même temps, un cachet par jour de thyroïde à 10 centigr. Accouchement à terme d'un enfant de 3 kg. 800.

Mme STUHL rapporte l'observation d'une femme ayant présenté successivement trois fausses couches spontanées et deux accouchements prématurés malgré l'institution d'un traitement spécifique (réaction biologique de la syphilis négative). Une sixième grossesse traitée dès le début et jusqu'au 8^e mois par des injections de lutéïne, sans traitement spécifique, évolue jusqu'à terme.

En fait, il y a intérêt à associer les traitement spécifique et hormonal dans les cas où l'étiologie de l'avortement n'est pas nette. PIGEAUD cite à ce sujet l'observation d'une femme qui avait eu 4 avortements et qui, soignée par lui pour 6 nouvelles grossesses, a obtenu 4 enfants vivants lorsqu'il avait associé le traitement spécifique et le traitement hormonal, se heurtant au contraire à 2 échecs dans les 2 cas où il n'avait pas mis en jeu cette association thérapeutique.

2^o Menace d'avortement

Les observations de thérapeutique lutéinique appliquée à des menaces d'avortement sont plus nombreuses.

Dans certains cas il existe la notion d'avortement habituel : la menace se produit, soit qu'on ait jusqu'alors négligé un traitement préventif, soit que la grossesse donne lieu à des incidents dès son début.

Mais dans de nombreux autres cas une cause hormonale est moins probable. Il existe dans les antécédents un ou deux avortements sans qu'on puisse parler d'avortement habituel. Certaines malades ont eu des grossesses ayant évolué jusqu'à terme.

Quoi qu'il en soit on se trouve en présence d'une menace de fausse couche dont la cause ne peut pas être précisée.

Dans tous ces cas où la musculature utérine est préparée pour les douleurs, la lutéïne est indiquée curativement en raison de son action d'apaisement sur le myomètre (COURRIER, KNAUS).

La lutéïne sera donnée à doses fortes : Par exemple suivant la gravité :

- soit 2 milligr. par jour pendant 5 jours ou une semaine ;
- soit 5 milligr. tous les 2 jours (5 piqûres) ;
- 1/2 milligr., 3 jours, puis 2 milligr. 3 jours, enfin 5 milligr. pendant 5 jours.

Ce traitement doit d'ailleurs être associé au traitement habituel d'une menace de fausse couche (repos au lit, laudanum).

Si la menace est arrêtée il est utile de compléter le traitement jusqu'à la fin de la grossesse afin d'éviter une nouvelle menace.

C'est ainsi que l'on conseillera par exemple :

— une série de 2 milligr. tous les 2 jours (5 injections) chaque mois ;

— ou bien 5 milligr. chaque semaine.

On ne peut naturellement pas espérer enrayer par ce traitement une menace d'avortement très avancée, où l'œuf est peut-être déjà mort, mais dans les menaces encore discrètes cette thérapeutique paraît donner des résultats favorables.

3° Fausses couches à craindre par suite de traumatisme

CLAUBERG conseille pour éviter les avortements traumatiques, des injections de 2 à 5 milligr. tous les un ou deux jours, jusqu'à disparition des symptômes.

SIGMUND ordonne la lutéïne à titre préventif en cas d'intervention chirurgicale au cours de la grossesse.

4° Tendance à l'accouchement prématuré

Lorsqu'il existe une tendance à l'accouchement prématuré, EYMER associe un traitement par la lutéïne à une alimentation riche en vitamines.

B) STERILITE FEMININE

Dans les cas de stérilité par trouble de la nidation (préparation insuffisante de la muqueuse, hyperfolliculinémie), une thérapeutique par la lutéïne est logique.

SIGMUND rapporte 2 cas de stérilité fonctionnelle ainsi guéris :

A partir de la moitié du cycle menstruel, le 14^e jour, il injecte 2 milligr. de lutéïne tous les deux jours. Dans ces deux cas il a obtenu une grossesse.

VORSTER étend les indications et préconise ce traitement dans les stérilités secondaires à une endométrite chronique : il emploie la lutéïne également à partir du 14^e jour du cycle menstruel. Il est utile d'associer ce traitement à celui de l'endométrite (agents physiques) comme cela a été fait dans notre observation.

Les résultats de cette thérapeutique sont parfois heureux. Cependant, les insuccès sont nombreux, mais ils ne doivent pas faire rejeter la lutéinothérapie, car l'origine purement ovarienne d'une stérilité est le plus souvent difficile à affirmer.

En somme, il s'agit là d'une thérapeutique à tenter chaque fois que l'on envisage la possibilité d'une stérilité par insuffisance ovarienne.

Comme il s'agit généralement d'insuffisance ovarienne globale il y a souvent intérêt à instituer pendant les 14 premiers jours du cycle menstruel un traitement par la folliculine. A partir du 14^e jour on injecte tous les 2 jours 2 à 5 milligr. de progestérone.

C. LA LUTEÏNE DANS L'INTOXICATION DE LA GROSSESSE

La thérapeutique lutéinique a été également appliquée dans les manifestations de l'intoxication de la grossesse : vomissements et éclampsie.

L'effet de la lutéïne est naturellement plus difficile à expliquer ici que dans les affections précédentes puis-

qu'il ne correspond pas à un rôle connu du corps jaune.

L'utilisation des extraits de corps jaune dans les vomissements date déjà de plusieurs années. La lutéinothérapie dans l'éclampsie est peu connue en France.

1° Vomissements de la grossesse

Dans les vomissements graves : femme vomissant tout, solides et liquides, maigrissant rapidement et présentant de l'acétone dans les urines, la lutéïne a été essayée à simple titre de complément au traitement classique : isolement, diète absolue de 24 heures. sérum.

Dans 2 de nos observations nous avons injecté 5 milligr. de lutéïne pendant 6 jours.

Nous avons essayé également la lutéïne dans des cas d'hyperémésie, en l'associant à une régime hypotoxique ou lacté. Le traitement a consisté en : 5 milligr. tous les deux jours ou bien 2 milligr. tous les jours.

Dans une observation nous avons injecté également du sérum de jument gravis.

Les résultats de cette thérapeutique par la lutéïne sont difficiles à préciser. La lutéïne ne constituant pas le traitement exclusif il est difficile de savoir quelle est sa part dans les succès que nous rapportons. Rappelons à ce sujet que de très nombreuses thérapeutiques des vomissements ont été proposées et que toutes ont eu leur part de succès et d'échecs. De même pour la lutéinothérapie, nombreux sont les échecs partiels ou complets.

En somme il s'agit là d'un traitement à essayer à titre complémentaire dans des vomissements de la grossesse, en

raison des succès parfois obtenus, mais sans espérer apporter avec la lutéine un élément thérapeutique toujours bien efficace.

2° *Eclampsie*

C'est plus exactement dans la pré-éclampsie qu'il est possible d'observer les effets de la lutéine.

Les auteurs allemands nous apportent des observations à ce sujet.

D'après le congrès d'Amsterdam (mai 1938), l'intoxication de la grossesse peut être rapportée à un trouble de l'équilibre hormonal, une dysfonction du placenta, accumulation de quantité élevée de prolan et diminution de folliculine. Le manque de folliculine conduit à une diminution de la sensibilité de l'utérus à la pituitrine.

S'il se produit une augmentation de pituitrine, le déclenchement de l'accouchement ne va pas se faire et le tableau de pré-éclampsie apparaît.

Les accès seraient arrêtés ou diminués par les injections de progestérone. Une combinaison avec la folliculine augmenterait la sensibilité de l'utérus et faciliterait le déclenchement de l'accouchement.

HOEVEN traite l'éclampsie en combinant :

- (Vitamine C.
- 5 milligr. de folliculine ;
- 10 milligr. de progestérone ;

Il obtient un résultat rapide qu'il compare à celui de l'insuline dans le coma diabétique.

PATERSON, dans la séance médico-chirurgicale d'Aberdeen rapporte 30 cas de toxémie pré-éclampsique graves qui furent traités par des injections de 5 milligr. de progestérone pendant 3 ou 4 jours. Après succès des intervalles longs sont laissés entre chaque injection.

Si après une injection, il n'avait aucun résultat, la dose était élevée à 10 milligr. Toutes les femmes guérirent sauf une qui présenta une crise après son traitement.

Cet auteur pense que l'éclampsie est due à une maladie du placenta qui manque de lutéïne. Cette thérapeutique serait donc une thérapeutique substitutive. Les résultats sont d'ailleurs d'autant meilleurs que celle-ci est appliquée plus tôt. Il recommande de la commencer si au 6^e mois il apparaît une hypertension sans albumine.

IV. — Autres indications

Il existe d'autres indications moins importantes de la lutéinothérapie.

Dans les douleurs du post-partum LUBIN et CLARKE injectent 1 milligr. de progestérone dès la 6^e heure. Sur 55 cas, 50 ont été un succès, dès la première injection les douleurs ont cessé. Dans 2 cas elles n'ont cédé qu'à une deuxième injection.

Enfin, comme traitement préventif de l'insuffisance lactée, EFFKEMZUN associe lutéïne et folliculine.

CHAPITRE V

OBSERVATIONS

OBSERVATION I

(D^r CONTAMIN)

Mme J., 32 ans.

Faussees couches à répétition. /

En 9 ans de mariage : 3 fausses couches (2, 4, 5 mois).

Recherche de la syphilis : négative.

Traitement spécifique pendant la dernière gestation, sans résultats.

M. le Professeur Villard consulté diagnostique un avortement habituel par insuffisance endocrinienne et préconise un traitement mixte par folliculine et progestérone.

4^e gestation :

Dernières règles : décembre 1937. Pertes hémorragiques au début de la gestation : laudanum et repos au lit.

21 mars : pertes sanglantes.

22 mars : gros caillots.

Traitement :

Progestérone, 5 fois 5 milligr. tous les deux jours. Dès la deuxième injection arrêt des hémorragies.

6 avril : nouvelle hémorragie. 2 séries de 5 injections à 5 milligr.

16 mai : nouvelle hémorragie, série de 5 injections à 2 milligr.

Pour éviter de nouvelles hémorragies on pratique : en juin, 5 injections de 2 milligr. ; en juillet : 6 injections de 2 milligrammes.

27 juillet : albumine 0 gr. 12. Œdème, vomissements, brûlures d'estomac. Tension artérielle 15-7,5.

3 août : malgré régime, albumine 0,27.

12 août 1938 : albumine 3 gr. 28, épistaxis, hoquets, vomissements et accouchement spontané d'un enfant de 1 kil. 500.

OBSERVATION II

(Dr CONTAMIN)

Mme D... *Menaces de fausses couches.*

Consulte pour stérilité après 4 ans de mariage.

1^{er} examen : novembre 1937.

Recherche de syphilis négative (Bordet-Wassermann sang et liquide céphalo-rachidien), mais *rétroversion* utérine complète.

Opérée à Grenoble le 10 novembre 1937 (professeur Villard et docteur Contamin). Ligamentopexie (fixation extra-péritonéale). Curetage utérin : muqueuse hyperplasiée, pas de polype.

Le 25 février 1938. Arrêt des règles depuis quelques jours (16 janvier), nausées.

Le 9 mars. Les nausées ont disparu, apparition de pertes rouges.

Le 12 mars. Pertes hémorragiques plus abondantes, on commence un traitement par la Progestérone : injection quotidienne de Progestérone.

3 jours 1/2 milligr. ; 3 jours 2 milligr. ; 5 jours 5 milligr.

Les hémorragies cessent.

17 mai. L'état général est médiocre. Les extraits surrénaux sont mal tolérés (tremblements) ; on recommence de la Progestérone (5 piqûres de 2 milligr. tous les deux jours) suivie d'une série de campolon (5 de 5 cc.).

Amélioration de l'état général.

Accouchement le 29 octobre 1938.

II^e gestation le 15 mars 1939.

Menace de fausse couche (suitement brunâtre).

Progestérone 12 injections de 2 milligr. Arrêt des hémorragies. La grossesse se poursuit normalement.

En juillet on a pratiqué 3 injections de Progestérone de 5 milligrammes.

Le 25 août l'état général est excellent.

OBSERVATION III

(D^r CONTAMIN)

Mme P... *Menaces de fausse couche.*

Une fausse couche de 2 mois 1/2 sans cause.

Deuxième gestation.

Dernières règles fin mars 1938.

Elle avait consulté à deux reprises pour menace de fausse couche ; elle avait déjà été traitée par des extraits de corps jaune.

Nous la voyons pour la première fois le 17 septembre 1938.

Hauteur de l'utérus : 21 cm.

Pertes hémorragiques.

Progestérone 5 injections de 2 milligr. et repos au lit. Arrêt des pertes.

19 novembre 1938. Hauteur de l'utérus 26 cm. Excellent état général, grossesse sans complications.

Accouchement le 1^{er} février 1939.

OBSERVATION IV

(D^r CONTAMIN)

Mme G..., 27 ans, *Menace de fausse couche.*

En 1936 fait une fausse couche ; jusqu'alors les règles avaient été régulières : cycle de 30 jours, durée 8 jours.

Depuis la fausse couche, les règles sont irrégulières et noivrâtes.

Nouvelle grossesse en 1937 qui évolue normalement pendant deux mois. A ce moment apparaissent des hémorragies utérines peu abondantes mais tenaces.

5 injections de 2 milligr. de Progestérone tous les deux jours.

Arrêt des hémorragies le 7^e jour et la grossesse évolue normalement jusqu'à terme.

OBSERVATION V

Menace d'avortement.

Mme X... Il s'agit de la femme d'un confrère, 24 ans, pas d'enfants.

Une fausse couche de 2 mois 1/2 en septembre 1938, pas de complications.

Elle est vue pour la première fois au 4^e mois d'une nouvelle grossesse. La malade saigne quotidiennement sans coliques : Pas d'amélioration par le repos.

Traitement : Repos au lit ; 2 milligr. de Progestérone tous les jours pendant 7 jours.

Arrêt des hémorragies. La malade se lève mais continue à recevoir une injection de 2 milligr. tous les 5 jours.

Il n'y a pas eu de nouvelle alerte jusqu'à l'accouchement.

OBSERVATION VI

(Hôpital Civil de Grenoble. Service du D^r PEYRIN)

Mme E..., 25 ans. — *Menace d'avortement.*

Pas d'avortements dans les antécédents. Pas d'enfants. Elle entre à l'hôpital pour des hémorragies légères qui, depuis trois semaines, se répètent quotidiennement mais sans douleurs.

A l'examen : Grossesse de 2 mois, utérus bien en place, col fermé.

Après une semaine d'hospitalisation, malgré le repos absolu et trois lavements laudanisés, les hémorragies persistent et des douleurs utérines apparaissent.

Au 11^e jour d'hospitalisation, la grossesse paraît définitivement compromise. On essaie un traitement par la Progestérine : repos absolu et injection de 5 milligr. tous les deux jours.

Dès la 2^e injection, pertes et douleurs ont disparu.

La malade quitte le service après 5 injections. Elle continuera chez elle une injection de 2 milligr. par semaine.

Depuis deux mois la grossesse continue à évoluer sans incident.

OBSERVATION VII

(D^r CONTAMIN)

Mme H.. *Stérilité.*

Stérilité primitive de 6 ans. Depuis 3 ans, règles très abondantes (caillots).

2 avril. — Au toucher vaginal : utérus normal. On indique deux séries de 4 injections de 2 milligr. de Progestérone avant les règles.

15 juin. — Aucune amélioration. On recommence une nouvelle série de Progestérone à partir du 14^e jour du cycle menstruel de la malade. Ce traitement a été poursuivi 2 mois successifs à raison de 2 milligr. de Progestérone tous les deux jours.

7 septembre. — Grosse amélioration : règles diminuées en durée et en importance.

12 octobre. — Début de grossesse de 1 mois.

OBSERVATION VIII

(D^r CONTAMIN)

Mme D... *Stérilité.*

Cette malade a fait une fausse couche de 2 mois en février 1938. Examen négatif, sinon une hypotrophie génitale (pilosité faible, seins petits), cycle menstruel de 26 à 28 jours, durée des règles 5 à 6 jours.

5 août 1938. — Le traitement indiqué comprend successivement :

- une série de rayons infra-rouges ;
- 6 injections d'hormone gonadotrope ;
- 3 piqûres de Progestérone (1 piqûre de 2 milligr. tous les deux jours).

On continue ensuite par un traitement de diathermie associée à 5 injections de Prolan.

On reprend une série de diathermie suivie de 6 injections d'hormone gonadotrope et de 5 piqûres de 2 milligr. de Progestérone dans la deuxième moitié du cycle menstruel.

24 octobre. — Apparition d'une grossesse. On continue à pratiquer pendant toute la durée de la grossesse 3 injections de Progestérone (2 milligr.) au milieu de chaque mois.

Accouchement le 20 juin.

OBSERVATION IX

(Hôpital Civil de Grenoble. Service du D^r SAPPEY)

Mme V... *Vomissements graves.*

Antécédents. — Une fausse couche (pas de complication). Un enfant mort à 8 mois.

Grossesse de 3 mois.

Les vomissements ont débuté il y a un mois. Ils se sont aggravés rapidement ; la malade vomit tout (solides et liquides), lorsqu'elle se décide à consulter :

- diète hydrique ;

— sérum goutte à goutte ;

— injections de corps jaune.

La malade est très améliorée, mais dix jours après les vomissements reprennent.

Le 6 septembre. — La malade est envoyée à l'hôpital par son médecin.

Femme très amaigrie, jaunâtre, vomit aussitôt après l'absorption d'aliments ou de liquides. Souffre d'une douleur épigastrique. Pouls : 120. Urines : traces d'acétone.

Diète absolue de 24 heures : sérum. Progestérone : 6 injections de 5 milligrammes.

Diminution rapide de l'intensité des vomissements.

Le 17 septembre quitte le service, s'alimente normalement.

OBSERVATION X

(Service du Dr SAPPEY)

Mme Q..., 33 ans. — *Vomissements graves.*

3 grossesses normales.

4 fausses couches de 2 à 3 mois.

Le 2 avril.

Dernières règles : 10 janvier.

Les vomissements ont débuté vers le 10 février. Le 2 mars la malade doit s'aliter.

A l'entrée. — Pouls 120 ; faciès plombé, yeux brillants, prostration.

A l'examen : utérus gravide normal.

Traitement :

Isolement ;

Diète absolue de 24 heures ;

Sérum sous la peau ;

Progestérone, 6 injections de 5 milligrammes.

Le 11 avril. — Alimentation normale. Quitte le service.

OBSERVATION XI

(D^r CONTAMIN)

Mme D..., 23 ans. — *Vomissements graves.*

Nullipare. Mariée il y a un an.

Règles irrégulières. Absence fréquente des règles.

Il y a trois ans, absence de règles pendant 9 mois.

Dernières règles le 15 juillet 1938.

Depuis 20 jours, nausées, vomissements matinaux, puis toute la journée. Actuellement intolérance complète.

Examen. — Utérus gros, globuleux, une légère rétroversion. Le fond utérin est mal perçu.

Grossesse de 2 mois possible.

Traitement : Progestérone.

22 septembre 1938. Progestérone 1 milligr., 5.

24 septembre 1938. — 2 milligr.

26 septembre 1938. — 2 milligr.

28 septembre 1938. — 2 milligr.

Le 28 septembre 1938 : jusqu'à ce jour depuis le 22 septembre ne vomit pas le lendemain de l'injection, mange très bien. Le 2^e jour reprise des vomissements.

Si dans deux jours la malade vomit à nouveau, on fera une injection de 5 milligrammes.

30 septembre 1938. — Des vomissements apparaissent le surlendemain de la piqûre.

Injection de 5 milligr. de Progestérone.

4 octobre 1938. — Depuis, la malade n'a plus vomi.

Nouvel examen. Le diagnostic de grossesse se confirme.

Utérus gros, globuleux, fond utérin à 4 cm. de la symphyse pubienne.

OBSERVATION XII

(D^r CONTAMIN)

Mme C... — *Vomissements de la grossesse.*

En juin 1938, fausse couche de 15 jours.

Cycle menstruel de 25 jours.

Le 23 août : Grossesse de 2 mois ; vomissements ; utérus :
rétroversion que l'on peut réduire.

25 août : Progestérone 5 milligr.

27 août : — 2 milligr.

29 août : — 2 milligr.

31 août : — 2 milligr.

Amélioration de l'état général et arrêt des vomissements.

Le 6 septembre. - - Après l'arrêt du traitement les vomissements reprennent. Nouvelle série de Progestérone : 5 piqûres de 2 milligr. Les vomissements cessent et la grossesse évolue jusqu'à terme sans complications.

OBSERVATION XIII

(Service du D^r SAPPEY)

Mme L..., 31 ans. — *Hyperémésie.*

3 grossesses, 11, 9 et 8 ans.

Pendant ces grossesses, la malade a vomi du 2^e au 4^e mois mais peu abondamment.

Actuellement, grossesse de 3 mois. Depuis 3 semaines vomit mais de manière discontinue, le matin à jeun, assez fréquemment après les repas.

Traitement :

— repos au lit ;

— lait cru glacé ;

— Progestérone, 5 milligr. tous les deux jours.

Le 4^e jour les vomissements ont cessé. On continue la Progestérone jusqu'à 5 piqûres.

OBSERVATION XIV

(Service du Dr SAPPEY)

Mme P..., 24 ans. — *Hyperémésie.*

Quatre grossesses antérieures sans histoire.

Actuellement : grossesse de 2 mois.

Depuis 15 jours : vomissements survenant tous les jours dès le lever et à différentes reprises dans le courant de la journée.

Une médication antispasmodique n'avait pas amélioré la malade.

Traitement. — Injection quotidienne de :

1) Gravidostyl (1 ampoule) ;

2) Progestérone, 2 milligrammes.

La malade continue ses occupations. Régime hypotoxique.

Traitement prolongé 6 jours : les vomissements ont cessé dès le 4^e jour de traitement.

Conclusions

I. — LES INDICATIONS DE LA LUTÉÏNE EN OBSTÉTRIQUE

1° La lutéïne paraît principalement indiquée dans les cas :

- d'avortement habituel sans spécificité ;
- de menace d'avortement sans cause lésionnelle.

2° En cas de stérilité les résultats obtenus sont parfois heureux. Les échecs sont imputables au fait qu'en matière de stérilité il est souvent difficile de bien poser les indications et d'affirmer l'origine ovarienne du syndrome.

3° Dans les manifestations de l'intoxication gravidique, éclampsie et plus spécialement vomissements graves, la lutéïne a une action plus discutable.

II. — LA POSOLOGIE

Elle varie avec l'indication :

1° *Avortements*

Avortements habituels : traitement précoce débutant avant la date habituelle de l'avortement et prolongé plusieurs mois après. Des doses faibles mais répétées (2 mil-

ligrammes tous les deux jours, plus espacées par la suite) suffisent généralement.

Menaces d'avortement : doses fortes, 5 milligr. par jour jusqu'à disparition des symptômes. Ensuite 5 milligr. par semaine jusque vers le 7^e mois.

2° Stérilité

2 à 5 milligr. tous les deux jours à partir du 14^e jour du cycle menstruel. Il y a souvent avantage à instituer pendant les 14 premiers jours du cycle un traitement par la folliculine.

3° Intoxications de la grossesse

La progestérone aux doses de 2 à 5 milligr. par jour est un utile complément du traitement classique.

Le Président de la Thèse,
VORON.

Vu :
Le Doyen,
J. LÉPINE.

Vu et permis d'imprimer :
Lyon, le 22 novembre 1939,
Le Recteur, Président du Conseil de l'Université,
A. LIRONDELLE.

Bibliographie

- ALLEN (W. M.) et HECKEL (G. P.). — Maintenance of pregnancy by progesterone in rabbits castrated on the 11th. day (*Amer. Journ. of Physiol.*, Baltimore, c. 125, n° 1, 1^{er} janvier 1939, p. 31).
- ALLEN (W. M.) et REYNOLDS (S.). — Physiology of the corpus luteum (*Americ. Journ. of Obst. and Gyn.*, n° 3, septembre 1936).
- CHALIER (A.). — Le traitement médical et chirurgical de la stérilité féminine (*L'Expansion scientifique française*, éd. 1936, Paris).
- CLAUBERG (C.). — La terapia per la progesterona, hormona específica del cuerpo lúteo (*Semana Med.*, Buenos-Aires, a. 45, n° 18, 5 mai 1938, p. 1019).
- DONNET (V.). — A propos de l'ovariectomie bilatérale au début de la gestation. Rôle du corps jaune (*Provence Méd.*, Marseille, a. 8, n° 79, 15 avril 1938, p. 9).
- ELDEN (C. A.). — The treatment of habitual abortion by progesterone (*American Journal of Obst. and Gyn.*, n° 4, avril 1938).
- EZÈS (H.) et LAFFONT (Ed.). — Contribution apportée à la physiologie du corps jaune par deux observations cliniques suivies d'intervention (*Bull. de la Soc. d'Obst. et de Gyn. de Paris.*, octobre 1936, p. 570).
- EVELBAUER. — Anregungen für die ärztliche praxis (*Med. Klin.*, 1937, n° 43, S. 1149).

- EYMER. — Verhaltensmassnahmen bei Neigung zu Frühgeburten (*Deutsch. med. Woch.*, 1938, Nr. 26, S. 942).
- FERRIGNO (P.). — L'opothérapie cortico-surrénale et lutéinique dans les vomissements graves des femmes enceintes (*Clinica Obstetrica*, n° 10, oct. 1936).
- FISCHER (A.) et ENGEF (M.). — Progestérone et hormone cortico-surrénale (*Rev. Franç. d'Endocrinol.*, Paris, a. 10, n° 6, déc. 1938, p. 400).
- HAMBLÉN (E. C.), ASHLEY (C.) et BAPTIST (M.). — Sodium pregnandiol glucuronide: the significance of its excretion in the urine (*Endocrinology*, Los Angeles, v. 24, n° 1, janvier 1939, p. 1).
- HOEVEN. — Therapie der Schwangerschafts-intoxication (*Zbl. Gynäk.*, 1938, Nr. 31, S. 1.707).
- HOLWEG (W.) et SCHMIDT. — Zur chemie und biologie des reinen corpus luteum. Hormons « Progesteron ». (*Klinische Wochenschrift*, février 1936, n° 8).
- JUNG (P.). — Thérapeutique de l'avortement habituel (*Schweizerische Med. Wochen.*, nov. 1936, p. 1137).
- KAHR (H.). — Thérapeutique hormonale de l'avortement habituel (*Wiener Klin. Wochft.*, février 1936, n° 6, p. 172).
- KANE (H.). — Emploi de la progestérone pour combattre l'avortement habituel (*American J. of Obst. and Gyn.*, n° 1, juillet 1936, p. 110).
- KORENCHEVSKY (V.) et HALL (L.). — The effect of progestérone on the metaplasia of the uterine epithelium of rats injected with œstrogens (*Journ. of Obst. a. Gyn. of Brit. Emp.*, Manchester, v. 45, n° 1, fév. 1938, p. 22).
- LAFFONT (A.) et SCHEBAT (L.). — Avortements à répétition, opothérapie au corps jaune, grossesse à terme (*Bull. de la Soc. d'Obst. et de Gyn. de Paris*, octobre 1937, p. 651).
- LAROCHE. — *Opothérapie endocrinienne* (Masson, 1933).
- LUBIN (S.), CLARKE (F. S.). — Influence de la progestérone sur le post-partum (*Amer. J. Obst.*, 1936, 32, 134).

- LYMAN et MASON. — Effets des hormones sexuelles sur l'avortement habituel et la stérilité (*Amer. J. Obst.*, 1938, 4, 339).
- MORGAN (Th. N.). — The action of extract of corpus luteum on the uterus of unanesthetized rabbit (*The Journ. of Obst. and Gyn. of the British Empire*, n° 1, 1^{er} février 1935).
- MORICARD (R.). — Conditions des actions relatives de la folliculine et de la lutéine sur l'utérus (*Bulletin Soc. d'Obst. et Gyn.*, mars 1936, p. 212).
- PATERSON (S.). — La progestérone dans la toxémie pré-éclampsique (*Lancet*, 1938, Nr. 5982, S. 947).
- PAULINAN (D.) et COPCEA (E.). — Contributions à l'étude du corps jaune et de ses indications (*Arch. de Neurol.*, Bucarest, a. 2, n° 2, 1938, p. 113).
- PREISSECKER (E.). — Das Corpus luteum-Hormon (*Wiener Klinische Wochenschrift*, avril 1936, nos 16 et 17).
- RIVIÈRE (M.). — Traitement de l'avortement habituel par les extraits de corps jaune (*Revue Franç. de Gynéc. et d'Obst.*, Paris, a. 34, n° 1, janvier 1939, p. 37).
- RIVOIRE. — Acquisitions nouvelles de l'endocrinologie (Masson, 1937).
- ROBSON et PATERSON (S.). — La progestérone dans la toxémie pré-éclampsique (*British Medical Journal*, febr. 1937).
- RUNGE. — Der habituelle Abort (*Deutsch. med. Woch.*, 1938, Nr. 16, S. 592).
- SAULNIER (F.). — Utilisation thérapeutique de la progestérone : arrêt d'avortements et évolution de grossesses (*Bulletin de la Soc. de Gyn. et d'Obst.*, mars 1939, p. 153).
- SEGUY (J.). — La stérilité. Etude étiologique et clinique (*L'Expansion scientifique française*, Paris, 1936).
- SIEGMUND (H.). — Zur therapeutischen anwendung des hormons aus dem gelbkörper (*Münch. medical Woch.*, 1938, Nr. 11, S. 403).
- SIMONNET et ROBEX. — *Le corps jaune* (Masson, 1939).

- SIMONNET (H.) et ROBEY (M).. — Physiologie du corps jaune gravidique (*Gynécol. et Obst.*, Paris, t. 39, n° 1, janv. 1939, p. 5).
- STOVER (R. F.) et PRATT IJ. P.). — Progestin studies ; pregnandiol excretion (*Endocrinology*, Los Angeles, v. 24, n° 1, janvier 1939, p. 29).
- STUHL. — Avortement habituel. Traitement par la progestine (*Concours medical*, 1939, p. 2226).
- TSCHERNE (E.). — Experimentelle untersuchungen zur frage der übertragung (*Zbl. Gynäk.*, Nr. 21, S. 1.122, 1938).
- VIGNES et ROBEY. — Périodes de stérilité et de fécondité physiologiques (Masson, 1938).
- VORSTER. — Weibliche sterilität und chronische endometritis (*Hippokrates*, 1938, Nr. 9, S. 227).

